

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 24 January 2000 (24.01.00)	
International application No. PCT/EP99/03159	Applicant's or agent's file reference 9926 GBF
International filing date (day/month/year) 07 May 1999 (07.05.99)	Priority date (day/month/year) 08 May 1998 (08.05.98)
Applicant HOEFLE, Gerhard et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

08 December 1999 (08.12.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

R. E. Stoffel

Telephone No.: (41-22) 338.83.38







T/N

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>9926 GBF</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 03159</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>07/05/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>08/05/1998</b>
Anmelder  <b>GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCH..et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ . Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

### 4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.





47

11  
12



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07F5/02 C07D493/04 A61K31/425 A61K31/365 A01N43/90  
 //(C07D493/04, 313:00, 303:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F C07D A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1,9 Spalte 8 -Spalte 9; Beispiel 4A Spalte 5 -Spalte 7; Beispiele 1A-1D ---	1,4-8, 15,16
X	WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 9 -Seite 10 --- -/--	4-8, 15-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. November 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B







## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 Seite 2099 -Seite 2100; Tabelle 1 ----	4-8, 15, 16
X	BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 Seite 2803; Beispiele 1,22,23 ----	4-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.--EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 Seite 1959, Spalte 2 -Seite 1960, Spalte 1; Beispiele 2,16-18,23-26 ----	5-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.--EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 Seite 1973, Spalte 1; Beispiele 2,30-32 ----	4-8
A	TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOIDS VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 das ganze Dokument ----- -/--	2,9-14







C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 5, 29. Januar 1996 (1996-01-29), Seite 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 Zusammenfassung Seite 569; Tabelle 1 ---	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 in der Anmeldung erwähnt Seite 11220; Abbildung ---	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., Bd. 15, 1981, Seiten 178-184, XP002121567 WASHINGTON US in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 in der Anmeldung erwähnt Seite 86, Spalte 1; Abbildung 2 Seite 86 -Seite 87; Abbildung 4; Beispiele 3A-3K,1; Tabelle 1 Seite 84, Spalte 2; Abbildung 1 -----	3,4,12
P,X		5







# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A	29-05-1997
		EP 0873341 A	28-10-1998
		EP 0903348 A	24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A	27-05-1993
		AU 2943792 A	15-06-1993







# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

09 AUG 2000

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9926 GBF	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03159	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 08/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F5/02		
Anmelder GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCH..et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  08/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  07.08.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Zellner, A  Tel. Nr. +49 89 2399 8078 







**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-10 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-17 eingegangen am 11/07/2000 mit Schreiben vom 11/07/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-17
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**sieh Beiblatt**







**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**







Die folgenden Dokumente werden genannt:

- D1: DE-A-195 42 986
- D2: WO-A-93 10121
- D3: NICOLAOU K C ET AL: 'DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL.RESISTANT TUMOR CELLS' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103.
- D4: BALOG A ET AL: 'TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803.
- D5: NICOLAOU, K. C. ET AL: 'Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach' CHEM.--EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986.
- D6: NICOLAOU, K. C. ET AL: 'Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach' CHEM.--EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970.
- D7: NICOLAOU, K. C. ET AL: 'Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction' ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87.

1. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese enthaltende Arzneimittel oder Pflanzenschutzmittel.
2. Die mit Schreiben vom 11.07.2000 eingereichten Änderungen erfüllen die Anforderungen des Art. 34(2)(b), da sie nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Die Änderungen der Ansprüche 1, 4 und 5 betreffen die Einführung von Disclaimern. Aus dem ursprünglichen Anspruch 13 läßt sich die zusätzliche Änderung im Anspruch 5 ableiten.







zu Punkt V

1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

1.1. Die nun vorliegenden Ansprüche erfüllen die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT:

i. Die in den Dokumenten D1 und D2 offenbarten Verbindungen sind durch die eingefügten Disclaimer vom nun beanspruchten Gegenstand ausgenommen (D1: allg. Formeln 3, 4 und 6; D2: S. 1).

iii. Die im Dokument D3 offenbarte Verbindung 107 fällt ebenfalls in den durch Disclaimer (i) ausgeschlossenen Bereich.

1.2. Im Dokument D4 werden keine neuheitsschädlichen Verbindungen offenbart. Die Struktur der Verbindung 1 unterscheidet sich an den C-Atomen 6, 7 und 8 von den Verbindungen der vorliegenden Anmeldung.

1.3. Die in den Dokumenten D5 und D6 offenbarten Verbindungen fallen ebenfalls nicht in den von den vorliegenden Ansprüchen 4-8 beanspruchten Bereich. Die jeweils unter Verbindung 2 aufgeführten Beispiele werden durch Disclaimer (ii) vom Bereich des Anspruchs 5 ausgeschlossen.

1.4. Die in den vorliegenden Ansprüchen 9-14 beanspruchten Verfahren werden durch den vorliegenden Stand der Technik nicht vorbeschrieben. Die besagten Ansprüche erfüllen daher die Anforderungen des Art. 33(2) PCT.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

2.1. Die beanspruchten Teil-Verfahren zur Herstellung einer Epothilongvorstufe (Verbindung 2, monogeschützte Verbindung (für  $X-Y = -CH_2CH-OP$ ) bzw. daraus formal durch Eliminierung abgeleitete Verbindung mit  $X-Y = -CH=CH-$ ) werden durch den vorliegenden Stand der Technik nicht vorbeschrieben. Eine durch die vorliegende Anmeldung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, neue (Teil-)Verfahren zur Herstellung von Epothilonen bzw. deren Vorsufen zur Verfügung zu stellen.







2.2. Die dem Fachmann aus Dokument D7 bekannte Methode zur Darstellung von Epothilonen unterscheidet sich von der Methode gemäß vorliegendem Anspruch 12 im wesentlichen dadurch, daß zunächst das makrocyclische Grundgerüst durch eine Stille-Kupplung um die heteroaromatische Seitenkette erweitert wird und erst in einem anschließenden Schritt eine Epoxidierung durchgeführt wird. Im Verfahren gemäß vorliegendem Anspruch 12 hingegen wird die Stille-Kupplung unter Verwendung des bereits epoxidierten Substrates durchgeführt. Aus den vorliegenden Anmeldeunterlagen läßt sich gegenwärtig nicht erkennen, inwieweit das anmeldungsgemäße Vorgehen auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Art. 33(3) PCT beruht. Das alleinige Vertauschen zweier Reaktionsschritte zur Bereitstellung alternativer Herstellungsverfahren kann zunächst lediglich als das Ergebnis routinemäßigen Vorgehens erachtet werden, sofern dadurch keine überraschenden Effekte erzielt werden. Da sich jedoch in den vorliegenden Anmeldeunterlagen keine diesbezügliche Offenbarung entnehmen läßt, erfüllt der Gegenstand des Anspruchs 12 nicht die Anforderungen des Art. 33(3) PCT (vgl. auch S. 10, letzter Absatz der vorliegenden Anmeldung).

2.3. Die in den Ansprüchen 9-11 und 13-14 beanspruchten Herstellungsverfahren scheinen sich ebenfalls nicht in erfinderischer Weise vom Stand der Technik zu unterscheiden, da es sich jeweils lediglich um die Anwendung einer dem Fachmann allg. bekannten Reaktion auf eine bestimmte Verbindung handelt. Die Auswahl der jeweiligen Edukte wird dabei durch die Natur des erwünschten Endproduktes bestimmt. Da der letzte Reaktionsschritt mit Blick auf Dokument D7 nicht als das Ergebnis von erfinderischer Tätigkeit betrachtet werden kann (s.o.), ergeben sich die vorangehenden Teilreaktionen somit ebenfalls als offensichtliche Lösungen technischer (Teil-)Probleme.

Die anmeldungsgemäße Lösung der technischen Aufgabe "Bereitstellung von Verfahren zur Darstellung bestimmter Epothilone" für sich genommen kann daher derzeit nicht als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend anerkannt werden (Art. 33(3) PCT).

2.4. Die Bereitstellung der Verbindungen gemäß vorliegender Ansprüche 1-8 kann für sich genommen ebenfalls nicht als das Ergebnis von erfinderischer Tätigkeit erachtet werden. Es handelt sich hierbei lediglich um Zwischenprodukte von nicht als erfin-







derisch angesehenen (Teil-)Verfahren bzw. um Verbindungen der alg. Formel (6) gemäß Anspruch 5.

Diejenigen der Verbindungen, die nicht im vorliegenden Stand der Technik offenbart werden, scheinen sich lediglich in äußerst geringfügigen Strukturmerkmalen von den bekannten zu unterscheiden. Auch wenn glaubhaft gemacht werden kann, daß die besagten Verbindungen ebenfalls eine biologische Aktivität zeigen, so wird der Fachmann dies wegen der strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten Produkten erwarten. Die vorliegenden Anmeldungsunterlagen scheinen jedoch keine Hinweise auf eine etwaige Überlegenheit der beanspruchten Verbindungen gegenüber bereits bekannten zu enthalten.

- 2.5. Auch das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit beruhend auf bestimmte Strukturmerkmale der Zielverbindungen (6), wie beispielsweise ein sechs-gliedriger Heteroaromat mit einem N-Atom im Ring an der Stelle des Substituenten R<sup>2</sup>, anzuerkennen scheint derzeit nicht möglich, da der Anspruchsgegenstand nicht ausschließlich auf derartige Verbindungen ausgerichtet ist (siehe unter Punkt B.1(a) des Antwortschreibens vom 11.07.2000).
- 2.6. Die vorliegenden Anmeldungsunterlagen scheinen weiterhin keine Hinweise zu enthalten, wonach sich die beanspruchten Verbindungen durch andere als etwa eine Wirkungsüberlegenheit gegenüber bekannten Verbindungen auszeichnen. Zwar kann sich das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit für chemische Verbindungen auf sehr unterschiedliche Eigenschaften dieser Verbindungen beziehen, doch sollten diese Eigenschaften in geeigneter Weise dargelegt werden. Allein die Bereitstellung einer Palette strukturell ähnlicher Verbindungen kann jedoch nicht als das Ergebnis einer erfinderischen Tätigkeit anerkannt werden.
- 2.7. Aus den vorliegenden Anmeldungsunterlagen scheint nicht hervorzugehen, daß die Verwendung von fermentativ erhaltenen Epothilonen als Ausgangsmaterialien als erfindungswesentlich erachtet wird. Selbst ein Hinweis auf derartig erhaltene Ausgangsverbindungen scheint nicht offenbart zu sein. Aus S. 5 der vorliegenden Beschreibung geht lediglich hervor, daß die ketogruppenhaltigen Verbindungen der Formel (2) aus Verbindungen der Formel (1) wie in D1 beschrieben hergestellt werden können. Da bei der Beurteilung über das Vorliegen einer erfinderischen







Tätigkeit die technische Lehre der D1 bereits in Betracht gezogen wurde, scheint ein zusätzliches, darüber hinaus nicht als ursprünglich offenbart geltendes, Merkmal "fermentativ erhaltene Epothilone als Ausgangsverbindungen" nicht zur Anerkennung einer erfinderischen Tätigkeit beizutragen zu können.

2.8. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche wird somit nicht als erfinderisch erachtet werden, die Anforderungen des Art. 33(3) PCT sind nicht erfüllt.

3. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Wird anerkannt für die Ansprüche 1 bis 17.

zu Punkt VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D2 und D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

zu Punkt VIII

Die Anmelderin wird außerdem auf die folgenden Beanstandungen hingewiesen (Art. 6 PCT):

1. Im Anspruch 3 ist unklar, ob unter der Bezeichnung "Halogenatom" hier lediglich Br oder J zu verstehen sind, oder ob die genannten Halogene als bevorzugt anzusehen sind (vgl. hierzu Anspruch 7).
2. Im Gegensatz zur Formulierung im einleitenden Teil der Beschreibung wird in der vorliegenden Anmeldung weder die Verwendung von Epothilonderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln noch deren Verwendung als Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel beansprucht. Der sich daraus ergebende Widerspruch zwischen den Ansprüchen und der Beschreibung sollte beseitigt werden.







3. Die vorliegende Beschreibung ist noch nicht im Einklang mit den eingereichten Änderungen der Ansprüche.

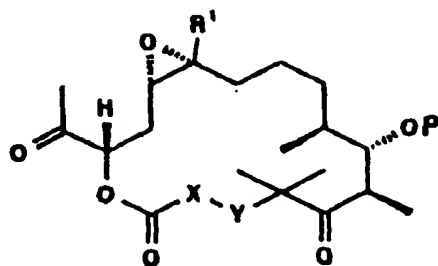






### Patentansprüche

#### 1. Epothilonderivat der Formel (2)



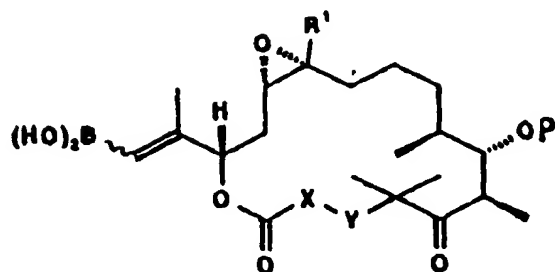
worin  $R^1$  ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe,  
X-Y eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{OP}$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , und  
P eine Schutzgruppe ist, wobei X-Y als Gruppe der Formel  
 $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{OP}$  ausgenommen ist, wenn  $R^1$  ein H-Atom oder eine  $C_{1-4}$ -  
Alkylgruppe bedeutet.





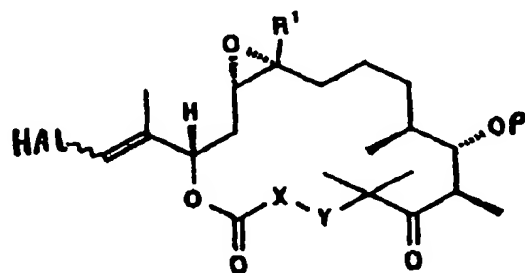


## 2. Epothilonderivat der Formel (3)



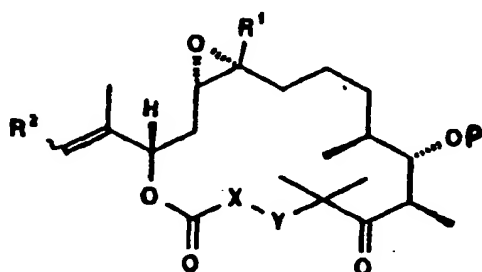
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

## 3. Epothilonderivat der Formel (4)



worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

## 4. Epothilonderivat der Formel (5)



worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind und







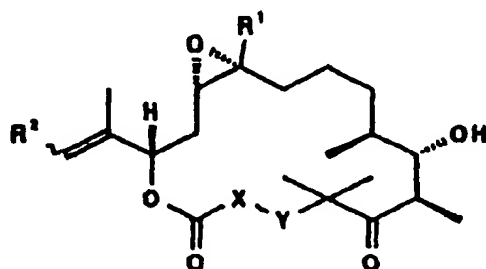
$R^2$  ein monocyclischer Aromat ist, der durch Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen in ortho- und/oder

meta- und/oder para-Stellung substituiert sein kann, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander wie  $R^1$  in Anspruch 1 definiert sind, aber von  $R^1$  unabhängig sind, wobei

(i) X-Y als Gruppe der Formel  $-CH=CH-$  ausgenommen ist, wenn  $R^1$  ein H-Atom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe und  $R^2$  einen monocyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem  $C_1$ -Alkyl-Substituenten bedeuten und

(ii) X-Y als Gruppe der Formel  $-CH_2-\overset{|}{CH}-OP$  ausgenommen ist, wenn  $R^1$  ein H-Atom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe und  $R^2$  einen monocyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem  $C_1$ -Alkyl-Substituenten bedeuten.

5. Epothilonderivat der Formel (6)



worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind und, wenn X-Y eine Gruppe der Formel  $-CH_2\overset{|}{CH}-OP$  bedeutet, deren Schutzgruppe P entfernt ist, wobei







(i) X-Y als Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ausgenommen ist, wenn  $\text{R}^1$  ein H-Atom oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe und  $\text{R}^2$  einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem  $\text{C}_1$ -Alkyl-Substituenten bedeuten und

(ii) X-Y als Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\text{OP}$  ausgenommen ist, wenn  $\text{R}^1$  ein H-Atom oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe und  $\text{R}^2$  einen mono-cyclischen Heteroaromaten mit einem N-Atom und einem S-Atom im Ring und mit einem  $\text{C}_1$ -Alkyl-Substituenten bedeuten.

6. Epothilonderivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  ein H-Atom oder eine  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkylgruppe ist.

7. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten des monocyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- bzw.  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl bzw.  $\text{C}_{2-6}$ -Alkynylgruppen, vorzugsweise  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl- bzw.  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenyl bzw.  $\text{C}_{2-4}$ -Alkynylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sind.

8. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromat bzw. Heteroaromat 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder mehr und insbesondere 1, 2, 3, oder 4 Heteroatome aufweist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$  ggf. mit Hilfe einer Base umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vorstehenden







Ansprüche definiert sind und R wie  $R^1$  definiert aber von  $R^1$  unabhängig ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $R^2-Z$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-OSO_2CF_3$ ,  $-CH=CHI$ ,  $-CH=CHOSO_2CF_3$  sein kann.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit  $R^2-SnR^3$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und  $R^3$  eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch **gekennzeichnet**, daß von einer Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch **gekennzeichnet**, daß es die Verfahrensstufen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die Reste wie in den vorstehenden Ansprüchen definiert sind.







15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Cytostaticum handelt.

17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.







## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9926 GBF	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/03159	International filing date (day/month/year) 07 May 1999 (07.05.99)	Priority date (day/month/year) 08 May 1998 (08.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 5/02, C07D 493/04, A61K 31/425, 31/365, A01N 43/90 // (C07D493/04, 313:00, 303:00)		
Applicant GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 6 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 December 1999 (08.12.99)	Date of completion of this report 07 August 2000 (07.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.







# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/03159

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-10, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-17, filed with the letter of 11 July 2000 (11.07.2000),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:







**Supplemental Box**  
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: I

Reference is made to the following documents:

- D1: DE-A-195 42 986
- D2: WO-A-93 10 121
- D3: NICOLAOU K. C. ET AL.: 'DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS', ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Vol. 36, No. 19, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2097-2103.
- D4: BALOG A. ET AL.: 'TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A', ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Vol. 35, No. 23/24, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 2801-2803.
- D5: NICOLAOU, K.C. ET AL.: 'Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach', CHEM.-EUR.J. (1997), 3(12), 1971-1986.
- D6: NICOLAOU, K.C. ET AL.: 'Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach', CHEM.-EUR.J. (1997), 3(12), 1957-1970.
- D7: NICOLAOU, K.C. ET AL.: 'Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction', ANGEW. CHEM., INT.ED. (1998), 37(1/2), 84-87.

1. The present application pertains to epothilone







# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03159

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: I

derivatives, methods for producing them, and drugs or plant protective agents containing them.

2. The amendments submitted in the letter from 11 July 2000 satisfy the requirements of PCT Article 34(2)(b), because they do not go beyond the disclosure in the international application at the time of filing. The amendments of Claims 1, 4 and 5 entail the introduction of disclaimers. The additional amendment in Claim 5 can be derived from original Claim 13.







## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/03159**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. Novelty (PCT Article 33(2))

1.1 The current claims satisfy the requirements of PCT Article 33(2):

i. The compounds disclosed in D1 and D2 are excluded from the currently claimed subject by the inserted disclaimers (D1: general formulas 3, 4 and 6; D2: page 1).

iii. Compound 107, disclosed in D3, likewise falls within the scope excluded by disclaimer (i).

1.2 D4 does not disclose any compounds that are prejudicial to novelty. The structure of compound 1 differs from the compounds in the present application by the C atoms 6, 7 and 8.

1.3 The compounds disclosed in D5 and D6 likewise do not fall within the scope of present Claims 4 to 8. Each of the examples shown for compound 2 is excluded from the scope of Claim 5 by disclaimer (ii).

1.4 The methods claimed in present Claims 9 to 14 are







not anticipated by the prior art. Therefore, said claims satisfy the requirements of PCT Article 33(2).

2. Inventive Step (PCT Article 33(3))

2.1 The claimed partial methods for producing an epothilone precursor (compound 2, monoprotected compound (for  $X-Y = -CH_2CH-OP$ ) and a compound formally derived therefrom by elimination, (with  $X-Y = -CH=CH-$ ) are not anticipated by the relevant prior art. A problem to be solved by the present application can be regarded as the making available of new (partial) methods for producing epothilones and their precursors.

2.2 The method of preparing epothilones known to a person skilled in the art from D7 differs from the method according to present Claim 12 essentially in that first the macrocyclic backbone is extended by means of a Stille coupling about the heteroaromatic side chain, and an epoxidation is then carried out in a further step. In contrast, in the method according to present Claim 12, the Stille coupling is carried out using the previously epoxidized substrate. The present application does not currently clarify to what extent the method according to the application involves an inventive step as per PCT Article 33(3). Simply transposing two reaction steps in order to make available alternative production methods can only be regarded as the result of routine practice, unless this measure produces surprising effects. Since, however, no such disclosure can be derived from the present application, the subject of Claim 12 does not







satisfy the requirements of PCT Article 33(3) (cf. page 10, last paragraph of the present application).

- 2.3 The production methods claimed in Claims 9 to 11 and 13 and 14 appear likewise not to differ in an inventive manner from the prior art, since they concern, in each case, only the use in a specific compound of a reaction known per se to a person skilled in the art. The selection of each of the corresponding educts is determined by the nature of the desired end product. Because in light of D7 the last reaction step can not be regarded as the result of an inventive step (see above), the preceding partial reactions therefore likewise appear as clearly obvious solutions to (partial) technical problems.

Therefore, the claimed solution to the technical problem of "making available methods for preparing specific epothilones" in itself cannot currently be recognized as involving an inventive step (PCT Article 33(3)).

- 2.4 In itself, the provision of the compounds according to present Claims 1 to 8 cannot be regarded as the result of an inventive step either. This measure concerns only intermediate products of (partial) methods that are not regarded as inventive and compounds of the general formula (6) according to Claim 5.

Those of the compounds that are not disclosed in the relevant prior art appear to differ from the known compounds only in very minor structural features. Even if it were possible to credibly assert that







said compounds likewise demonstrate biological activity, a person skilled in the art would expect this owing to their structural similarity to known products. The present application, however, appears to contain no information that would suggest any superiority of the claimed compounds over the already known ones.

- 2.5 It also appears that it is not possible at the current time to acknowledge an inventive step based on certain structural features of the target compounds (6), such as a six-member heteroaromate having an N atom in the ring at the site of the substituent  $R^2$ , because the subject of the claim does not pertain solely to compounds of such nature (cf. point B.1(a) of the written reply of 11 July 2000).
- 2.6 The present application appears further to contain no information that would suggest that the claimed compounds are superior to known compounds in any way except perhaps by superior effectiveness. The existence of an inventive step for chemical compounds can in fact refer to very different properties of said compounds, but then these properties should be presented in an appropriate way. Alone the provision of a selection of structurally similar compounds cannot be recognized as the result of an inventive step.
- 2.7 The present application does not appear to indicate that the use as starting materials of epothilones obtained by fermentation can be regarded as necessary for the definition of the invention. The disclosure makes no apparent reference even to







starting compounds obtained in such a manner. It is only apparent from page 5 of the present description that the compounds of formula (2) containing keto groups can be produced from compounds of formula (1) as described in D1. Since the technical teaching of D1 has already been considered in the evaluation of inventive step, it appears that an additional feature "epothilones obtained by fermentation [used as] starting compounds", which furthermore has no validity as an originally disclosed feature, cannot contribute to the recognition of inventive step.

- 2.8 The subject of the present claims is therefore not regarded as inventive, and the requirements of PCT Article 33(3) have not been satisfied.

3. Industrial Applicability (PCT Article 33(4))

Industrial applicability is recognized for Claims 1 to 17.







# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/03159

## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description neither cites documents D2 and D3 nor indicates the relevant prior art disclosed therein.







**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The attention of the applicant is brought to the following objections (PCT Article 6)

1. In Claim 3 it is unclear whether the term "halogen atom" signifies in this case only Br or I, or if the indicated halogens are to be regarded as preferable (cf. Claim 7).
2. Contrary to the wording in the introductory portion of the description, the present application claims neither the use of epothilone derivatives for producing drugs and plant protection agents nor their use as drugs and plant protection agents. The contradiction between the claims and the description that results therefrom should be remedied.
3. The present description has not yet been brought into line with the submitted amendments to the claims.







# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/EP 99/03159**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07F5/02 C07D493/04 A61K31/425 A61K31/365 A01N43/90  
 //(C07D493/04, 313:00, 303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07D A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 22 May 1997 (1997-05-22) abstract; claims 1,9 column 8 -column 9; example 4A column 5 -column 7; examples 1A-1D	1,4-8, 15,16
X	WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 27 May 1993 (1993-05-27) abstract; claims page 9 -page 10	4-8, 15-17
	— — — — — -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**4 November 1999**

Date of mailing of the international search report

**03/12/1999**

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Paisdor, B**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/03159

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 36, no. 19, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 page 2099 -page 2100; table 1	4-8, 15, 16
X	BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 35, no. 23/24, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 page 2803; examples 1,22,23	4-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 page 1959, column 2 -page 1960, column 1; examples 2,16-18,23-26	5-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 page 1973, column 1; examples 2,30-32	4-8
A	TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOID AND AROTINOID VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPLED OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1 March 1995 (1995-03-01), pages 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 the whole document	2,9-14
	— -/-	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/03159

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 5, 29 January 1996 (1996-01-29), page 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 abstract page 569; table 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 cited in the application page 11220; figure	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., vol. 15, 1981, pages 178-184, XP002121567 WASHINGTON US cited in the application the whole document	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 cited in the application page 86, column 1; figure 2	3,4,12
P,X	page 86 -page 87; figure 4; examples 3A-3K,1; table 1 page 84, column 2; figure 1	5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A	29-05-1997
		EP 0873341 A	28-10-1998
		EP 0903348 A	24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A	27-05-1993
		AU 2943792 A	15-06-1993



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03159

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07F5/02 C07D493/04 A61K31/425 A61K31/365 A01N43/90  
 //(C07D493/04, 313:00, 303:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F C07D A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1,9 Spalte 8 -Spalte 9; Beispiel 4A Spalte 5 -Spalte 7; Beispiele 1A-1D	1,4-8, 15,16
X	WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 9 -Seite 10	4-8, 15-17
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

4. November 1999

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentkan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Paisdor, B



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03159

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 Seite 2099 -Seite 2100; Tabelle 1</p>	4-8,15, 16
X	<p>BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 Seite 2803; Beispiele 1,22,23</p>	4-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 Seite 1959, Spalte 2 -Seite 1960, Spalte 1; Beispiele 2,16-18,23-26</p>	5-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 Seite 1973, Spalte 1; Beispiele 2,30-32</p>	4-8
A	<p>TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOIDS VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS,1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 das ganze Dokument</p>	2,9-14
	— -/-	



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 5, 29. Januar 1996 (1996-01-29), Seite 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 Zusammenfassung Seite 569; Tabelle 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 in der Anmeldung erwähnt Seite 11220; Abbildung	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., Bd. 15, 1981, Seiten 178-184, XP002121567 WASHINGTON US in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 in der Anmeldung erwähnt Seite 86, Spalte 1; Abbildung 2	3,4,12
P,X	Seite 86 -Seite 87; Abbildung 4; Beispiele 3A-3K,1; Tabelle 1 Seite 84, Spalte 2; Abbildung 1	5



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19542986	A	22-05-1997	WO	9719086 A	29-05-1997
			EP	0873341 A	28-10-1998
			EP	0903348 A	24-03-1999
WO 9310121	A	27-05-1993	DE	4138042 A	27-05-1993
			AU	2943792 A	15-06-1993



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 493/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/58534</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 18. November 1999 (18.11.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/03159 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 7. Mai 1999 (07.05.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 20 599.6      8. Mai 1998 (08.05.98)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> HOEFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). LEI- BOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). <b>(74) Anwälte:</b> BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE <b>(54) Bezeichnung:</b> EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to epothilone derivatives, a method for the production thereof, and to their use for producing medicaments and plant protection products.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.</p>		



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

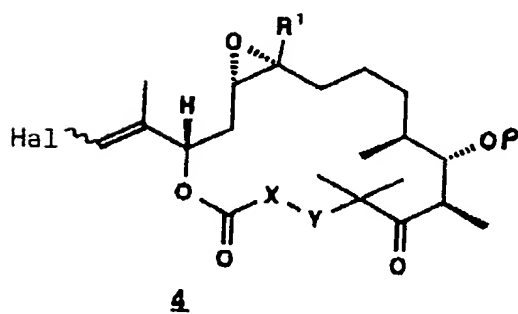
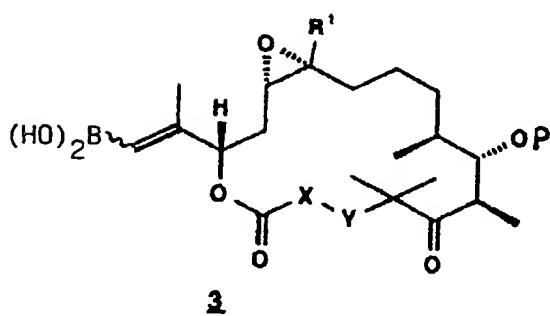
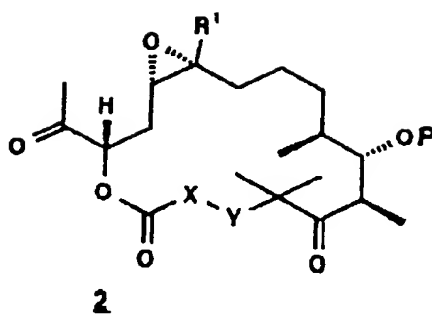
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		



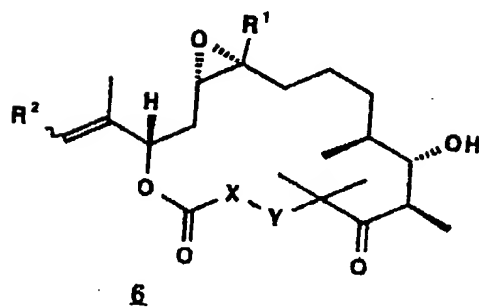
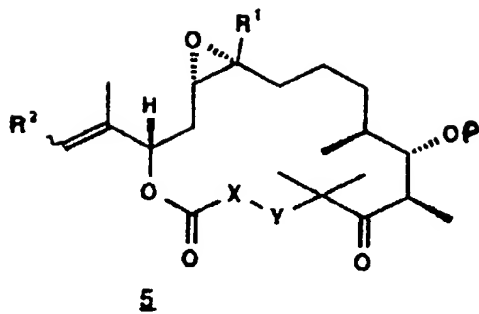
**Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren  
Verwendung**

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.











In den vorstehenden Formeln bedeutet:

$R^1$  = ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

$R^2$  = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie  $R^1$  haben, aber von  $R^1$  unabhängig sind, oder

$R^2$  = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin  $R^4$ ,  $R^5$

der Definition von  $R$   $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und Alkynylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

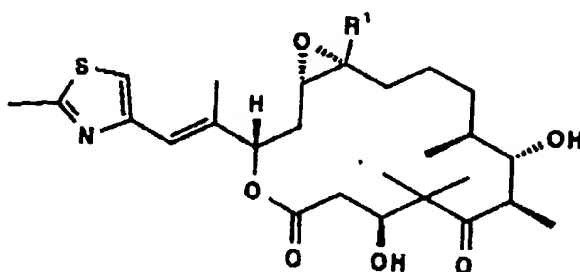
X-Y = eine Gruppe der Formel  $-CH_2CH-OP$  oder  $-CH=CH-$ , und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i)           (a)  $O_3$  in einem Lösungsmittel wie  $CH_2Cl_2$ , und  
             (b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit  $Me_2S$ ;
- (ii)           (a)  $(CH_3CO)_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $NEt_3$ , DMAP;  
             (b) DBU; und  
             (c)  $MeOH$ ,  $NH_3$ ; und
- (iii)           $Me_3SiCl$ ,  $NEt_3$ .

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $HC[B(OR)_2]_3$ , wie Tris(ethyldioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei



tieften Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von  $-30^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als  $-50^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens  $-78^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* **1995**, 51, 11219 entnommen werden.

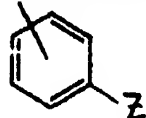
Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethylendioxyboryl)methan und Butyllithium bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 567.

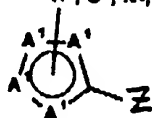
Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit ei-

vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$  sein kann. Insbesondere kann die Gruppe  $\text{R}^2\text{-Z}$  die folgenden Strukturen aufweisen:

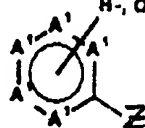
O-, N-, C-Subst.



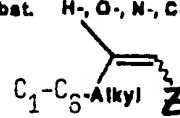
H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.

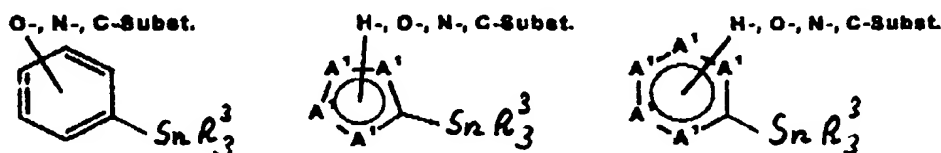


worin  $\text{A}^1$  O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen  $\text{OR}^4$ -,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ -, und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen entsprechen.



Insbesondere werden  $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten „C“ bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen bevorzugt.

Alternativ kann eine Verbindung der Formel (5), dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit  $R^2-SnR^3$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie vorstehend definiert ist und  $R^3$  eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist. Außerdem kann die Verbindung  $R^2-SnR^3$  eine der folgenden Strukturen aufweisen:



worin die Reste und Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Erfindungsgemäß kann weiter eine Verbindung der Formel (6), dadurch hergestellt werden, daß von der Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe z.B. mit einer schwachen Säure, wie Zitronensäure oder Verbindungen wie TBAF, Pyridin x HF, entfernt wird. Gegebenenfalls kann dabei als Lösungsmittel ein Alkohol, wie Methanol, eingesetzt werden, wobei die Temperatur vorzugsweise auf Werte von z.B. 40 bis 60 °C, bevorzugt etwa 50 °C, eingestellt wird.

Insgesamt kann die Verbindung der Formel (6) durch die vorstehend beschriebenen Schritte (Epothilon A oder B → (2) → (3) →



(4) → (5) → (6) oder Epothilon A oder B → (2) → (3) → (5) → (6)) hergestellt werden.

Weiter werden erfindungsgemäß Arzneimittel offenbart, die mindestens eine der Verbindungen (2), (3), (4), (5) oder (6) und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und Adjuvantien enthalten.

Insbesondere können derartige Verbindungen auch als Cytostatica und für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau eingesetzt werden, wobei sie gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblichen Trägern, Adjuvantien und/oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

### Beispiele

#### Synthese der Ketonderivate 2

Detaillierte Beschreibung siehe DE 195 42 986 A1.

---

(S. auch: D. Schummei, G. Rolle Tetrahedron 1995, 51, 11219)

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ):

Tris(ethylenedioxyboryl)methan (0,30 g, 1,5 mmol) wurde in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 4 ml) gelöst vorgelegt und unter Inertgas auf  $-78^\circ C$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 10 min Butyllithium (1,6 M-Lsg in Hexan; 0,73 ml, 1,2 mmol) zugegeben. Nach 2 h wurde Keton 2 (81 mg, 0,15 mmol) in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 2 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h lang gerührt. Nach Versetzen mit MeOH (2 ml) wurde die klare Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Lichro-



prep RP-18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 75 : 25) gereinigt. Es wurden 57 mg (65 %) Alkenylboronsäure 3 als E/Z-Isomerengemisch (6 : 4) erhalten.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 585 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): E-Isomer: 1,91 (s, 3H), 5,16 (d, 1H, 10Hz), 5,49 (s, 1H), Z-Isomer; 1,85 (d, 3H, 1,1 Hz), 4,93 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, 9,6 Hz)

#### Synthese der Iodvinylderivate 4

(s. auch N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567)

Typisches Beispiel (R<sup>1</sup> = H, X-Y = CH<sub>2</sub>CHOTMS):

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 µmol; E/Z 9:1) in CH<sub>3</sub>CN (150 µl) unter Inertgas und Lichtausschluß mit N-Iodsuccinimid (6,0 mg, 27 µmol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) gereinigt. Es wurden 9 mg (66 %) des Iodvinyl-Derivats 4 als E/Z-Isomerengemisch (9:1) isoliert.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 667 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): E-Isomer: 1,82 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,36 (d, 1H, 11 Hz), 6,43 (s, 1H), Z-Isomer: 1,84 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,54 (d, 1H, 10,5 Hz), 6,09 (s, 1H)



**Suzuki-Kupplung der Alkenylboronsäure 3**

(s. auch A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera *Synthesis*, **1995**, 285)

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ,  $R^2 = Ph$ ):

Eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21  $\mu$ mol; E/Z 2: 8) und Thalliummethanolat (2M-Lsg in EtOH; 12  $\mu$ l, 24  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung von Phenyliodid (4,0  $\mu$ l, 6,0 mg, 29  $\mu$ mol) und Tetra-kis(triphenylphosphino)palladium (7,1 mg, 6,2  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) in 30 min zugetropft und erneut 30 min gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/Et_2O$  95 : 5) wurde das phenylanaloge Epothilon 5 (10 mg, 79 %, E/Z 2 : 8) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 617 ( $M^+ + H$ );  $^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ): E-Isomer: 1,87 (d, 3H, 1,4 Hz), 5,35 (d, 1H, 10,7 Hz), 6,54 (s, 1H), Z-Isomer: 1,80 (d, 3H, 1,5 Hz), 5,61 (d, 1H, 10,2 Hz), 6,41 (s, 1H)

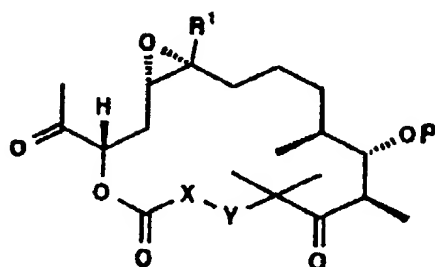
---

(s. auch K.C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li *Angew. Chem.* **1998**, 110, (1/2), 89)



## Patentansprüche

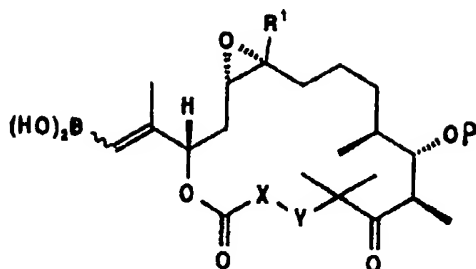
1. Epothilonderivat der Formel (2)



worin R<sup>1</sup> ein H-Atom oder eine C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkylgruppe,  
X-Y eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>CH-OP oder -CH=CH-, und  
P eine Schutzgruppe ist.

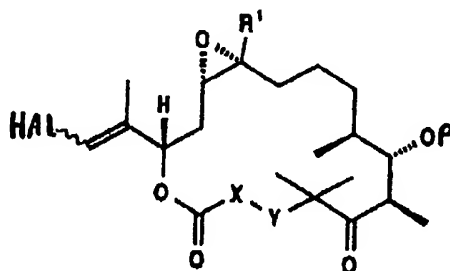


## 2. Epothilonderivat der Formel (3)



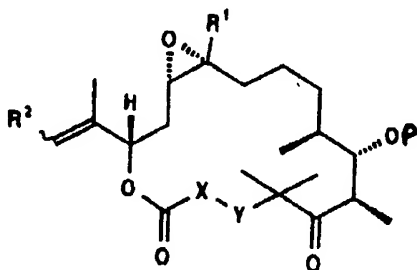
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

## 3. Epothilonderivat der Formel (4)



worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind,  
und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

## 4. Epothilonderivat der Formel (5)



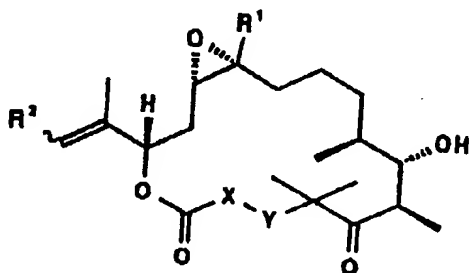
worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind  
und

$R^2$  ein monocyclischer Aromat oder eine Vinylgruppe ist, die  
durch Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Al-  
kyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder



meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander wie  $R^1$  in Anspruch 1 definiert sind, aber von  $R^1$  unabhängig sind.

5. Epothilonderivat der Formel (6)



worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind.

6. Epothilonderivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe ist.

7. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten des monocyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten  $C_{1-6}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-6}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-6}$ -Alkinylgruppen, vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-4}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-4}$ -Alkinylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sind.

8. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromat bzw. Heteroaromat 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder mehr und insb. 1, 2, 3, oder 4 Heteroatome aufweist.



9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$  umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind und R wie  $\text{R}^1$  definiert aber von  $\text{R}^1$  unabhängig ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $\text{R}^2\text{-Z}$  umgesetzt wird, wobei  $\text{R}^2$  wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$  sein kann.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine stillen Kupplung mit  $\text{R}^2\text{-SNR}^3$  umgesetzt wird, wobei

---

eine  $\text{C}_1\text{-bis-C}_6\text{-Alkylgruppe}$ , vorzugsweise eine  $\text{C}_1\text{-bis-C}_4\text{-Alkylgruppe}$ , besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch *gekennzeichnet*, daß von einer Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch *gekennzeichnet*, daß es die Verfahrensstufen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die Reste wie in den vorstehenden Ansprüchen definiert sind.



15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Cytostaticum handelt.

17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält





1

---

---

1



PCT, INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau  
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED  
UNDER THE INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification<sup>6</sup>: C07D 493/00 A2

(11) International Publication Number: WO 99/58534

(43) International Publication Date:

November 18, 1999 (11.18.99)

(21) International File No.: PCT/EP99/03159

(22) International Filing Date: May 7, 1999 (05.07.99)

(30) Priority data: 198 20 599.6

May 8, 1998 (05.08.98)

DE

(71) Applicant (for all contractual states except US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): Gerhard HOEFLE [DE/DE], Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE); Thomas LEIBOLD [DE/DE], Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE)

(74) Attorneys: Hans D. BOETERS et al.; Bereiteranger 15, D-81541 Munich (DE)

(81) Designated contractual states: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

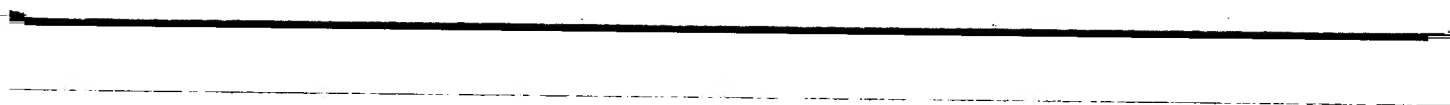
Published Without international search report, and to be republished upon receipt of the report.

(54) Title: EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR PREPARING THEM, AND THEIR USE

(57) Abstract:

The invention relates to epothilone derivatives, a method for preparing them, and their use for producing medicaments and plant production products.

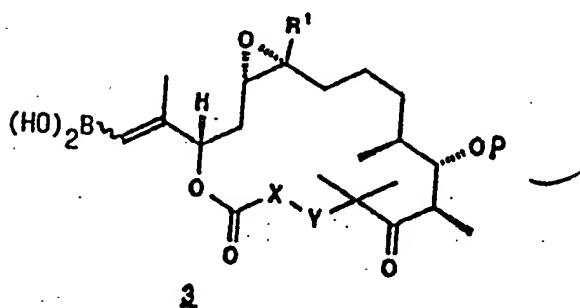
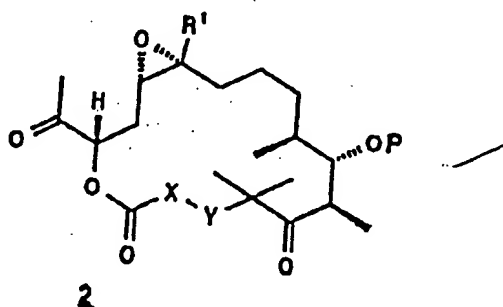






## Epothilone derivatives, a method for preparing them, and their use

The present invention relates to epothilone derivatives, in general, to a process for preparing them, and to their use in the preparation of medicinal drugs and plant protecting agents. In particular, the invention relates to epothilone derivatives of the following general formulas 2 to 6, as well to their use as medicinal drugs and plant protecting agents.



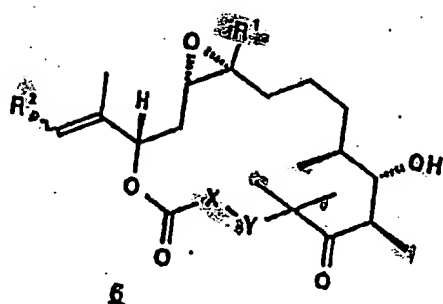
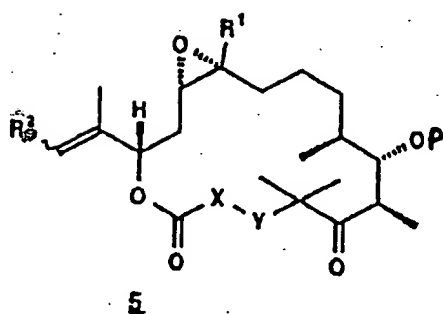
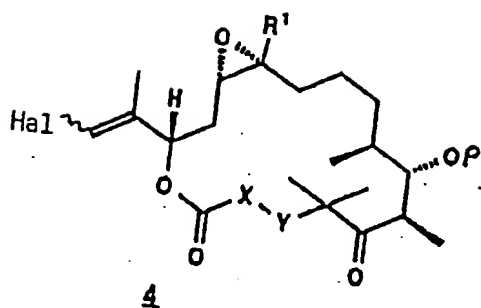


\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





$R_1 = H, \text{ alkyl } \checkmark$

$X-Y = -CH_2-CH-OP$

$P = \text{protecting group (TMS)}$



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



In the above formulas:

$R^1$  is an H atom or a  $C_1$ - to  $C_8$ -alkyl group, preferably a  $C_1$ - to  $C_6$ -alkyl group, and particularly preferably a  $C_1$ - to  $C_4$ -alkyl group, especially a methyl, ethyl, propyl or butyl group,

$R^2$  is a monocyclic aromatic entity, such as a 5- or 6-membered aromatic entity (such as a phenyl ring) or a vinyl group, which can be substituted by one, two, three, four or five halogen atoms, particularly by one or two halogen atoms and/or  $OR^4$  and/or  $NR^5R^6$  groups and/or alkyl and/or alkenyl and/or alkynyl groups in ortho and/or meta and/or para position, wherein  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$ , independently of one another, have the same meaning as  $R^1$  but are independent of  $R^1$ , or

$R^2$  is a monocyclic 5- or 6-membered heteroaromatic entity, which can have one or more, particularly one or two O and/or N and/or S atoms in the ring and/or  $OR^4$  and/or  $NR^5R^6$  groups and/or alkyl and/or alkenyl and/or alkynyl groups as substituents, wherein  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are as defined above. In particular, in the definition of  $R^2$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkyl or  $C_2$ - $C_6$  alkenyl and alkynyl groups, in particular  $C_1$ - $C_4$  alkyl or  $C_2$ - $C_4$  alkenyl and alkynyl groups are preferred. Preferred as alkyl groups are particularly methyl, ethyl, propyl and butyl groups, and as heteroaromatic entities, 6-membered heteroaromatic entities are preferred,

Hal is a halogen atom such as Br or I,

X-Y is a group of formula  $-CH_2CH-OP$  or  $-CH=CH-$ , and

P is a protecting group such as TMS.

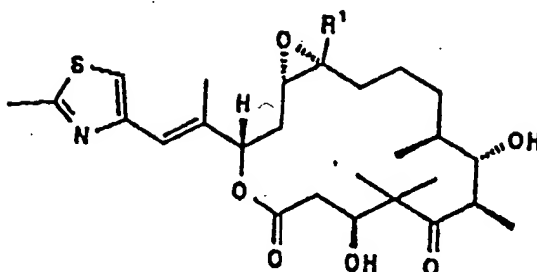
The compounds according to the invention can be prepared as follows:







Compounds of formula (2) can be prepared by reacting compounds of formula (1)



as described in DE 195 42 986, with the groups being defined as above. In so doing, the following conditions (i), (iii) and optionally (after (i) also (ii) can, in particular, be used:

- (i) (a)  $O_3$  in a solvent such as  $CH_2Cl_2$ , and
  - (b) reductive processing, e.g. with  $Me_2S$ ;
- (ii) (a)  $(CH_3CO)_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $NEt_3$ , DMAP;
  - (b) DBU and
  - (c)  $MeOH$ ,  $NH_3$ ; and
- (iii)  $Me_3SiCl$ ,  $NEt_3$ .

Compounds of formula (3) are accessible by reacting a compound of formula (2) with a compound of formula  $HC[B(OR)_2]_3$ , such as tris-(ethylenedioxyboryl)-methane. Here, R can be an alkyl or alkenyl group, as defined above.

In the reaction, a strong base such as a  $C_1$ - $C_4$ -alkyl-Li compound (such as butyl lithium) or a di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamine-Li compound (such as a dimethylamine



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

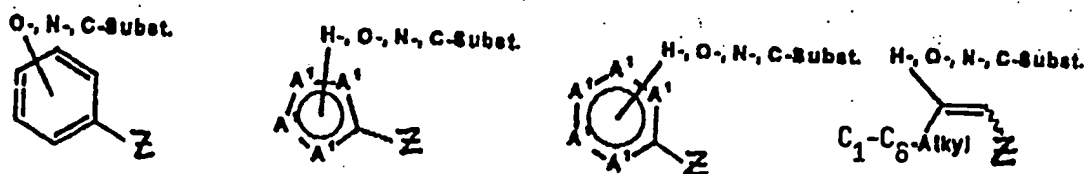


lithium compound) is optionally used. As a rule, the reaction is carried out at low temperatures such as, e.g., less than  $-30^{\circ}\text{C}$ , preferably at temperatures of less than  $-50^{\circ}\text{C}$ , and particularly at temperatures of at least  $-78^{\circ}\text{C}$ . Further reaction conditions may be obtained from the article of D. Schummer and G. Höfle in *Tetrahedron* 1995, 51, 11219.

As an example, a compound of formula (2) is reacted with tris-(ethylenedioxy-boryl)methane and butyl lithium at  $-78^{\circ}\text{C}$  to give a compound of formula (3).

From a compound of formula (3), a compound of formula (4) can be prepared by reaction with N-iodosuccinimide or N-bromosuccinimide, optionally in a polar solvent such as acetonitrile. Further reaction conditions may be obtained from the following literature reference: N.A. Petasis and I.A. Zavialov, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567.

To prepare a compound of formula (5), a compound of formula (3) can be reacted, within the framework of a Suzuki coupling, with a compound of formula  $\text{R}^2\text{-Z}$ , wherein  $\text{R}^2$  has the above-indicated meaning and  $\text{Z}$  is a halogen atom or a group of formula  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$ . In particular, the group  $\text{R}^2\text{-Z}$  can have the following structures:



wherein  $\text{A}^1$  represents O, S, N or C atoms and the substituents O-, N- and C- correspond to the abovedescribed groups  $\text{OR}^4$ -,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ - and alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups.



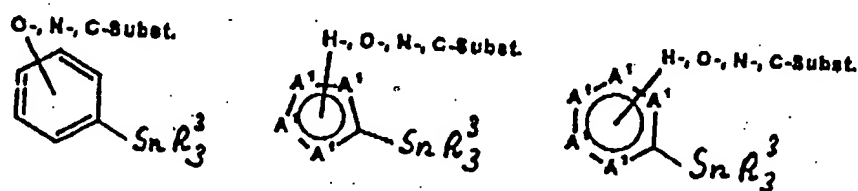
-----

-----



Particularly preferred are  $C_1$ - $C_6$ -alkyl or  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl and/or alkynyl groups, particularly  $C_1$ - $C_4$ -alkyl or  $C_2$ - $C_4$ -alkenyl and/or alkynyl groups as substituent "C." Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl and butyl groups in particular.

Alternatively, a compound of formula (5) can be prepared by reacting a compound of formula (4) by a Stille coupling with  $R^2$ - $SnR^3_3$ , where  $R^2$  is defined as above and  $R^3$  is a  $C_1$  to  $C_6$ -alkyl group, preferably a  $C_1$ - to  $C_4$  alkyl group and particularly preferably a methyl, ethyl, propyl or butyl group. Besides, the compound  $R^2$ - $SnR^3_3$  can have one of the following structures:



wherein the groups and substituents are as defined above.

Furthermore, according to the invention, a compound of formula (6) can be prepared by eliminating the protecting group from the compound of formula (5), e.g. with a weak acid such as citric acid or compounds such as TBAF, pyridine x HF. Here, it is optionally possible to use an alcohol such as methanol as solvent, preferably setting the temperature at e.g. 40 to 60°C, preferably about 50°C.



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



On the whole, the compound of formula (6) can be prepared by the above-described steps (epothilone A or B  $\rightarrow$  (2)  $\rightarrow$  (3)  $\rightarrow$  (4)  $\rightarrow$  (5)  $\rightarrow$  (6) or epothilone A or B  $\rightarrow$  (2)  $\rightarrow$  (3)  $\rightarrow$  (5)  $\rightarrow$  (6).)

Furthermore, the invention discloses medicinal drugs containing at least one of compounds (2), (3), (4), (5) and (6), and optionally the conventional excipients, diluents and adjuvants.

In particular, compounds of this kind can also be used as cytostatics and for plant protection in agriculture and/or forestry and/or gardening, where they are optionally used together with one or more conventional excipients, adjuvants and/or diluents.

### **Examples**

#### **Synthesis of the ketone derivatives 2**

For a detailed description, see DE 195 42 986 A1.

#### **Synthesis of the alkenylboric acid derivatives 3**

(See also D. Schummer and G. Höfle, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11219.)

Typical example ( $R^1 = H$ , X-Y =  $CH_2CHOTMS$ ):

Tris(ethylenedioxyboryl)methane (0.30 g, 1.5 mmoles) was dissolved in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 4 mL) and cooled under inert gas to  $-78^\circ C$ . At this temperature, butyl lithium (1.6 M solution in hexane; 0.73 mL, 1.2 mmoles) was dropwise added over a 10 minute period. After 2 hours, ketone 2 (81 mg, 0.15 mmole) in  $CH_2Cl_2/THF$  (1:1; 2 mL) was added, heated to room temperature and stirred for



—



17 hours. After treatment with MeOH (2 mL), the clear reaction solution was purified by preparative HPLC (Lichroprep RP-18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 75:25). 57 mg (65%) alkenylboric acid 3 was obtained as an E/Z isomer mixture (6:4).

Selected typical data: LC-MS (ESI-MS): 585 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): E-isomer: 1.91 (s, 3H), 5.16 (d, 1H, 10 Hz), 5.49 (s, 1H), Z-isomer: 1.85 (d, 3H, 1,1 Hz), 4.93 (s, 1H), 5.26 (d, 1H, 9.6 Hz)

### Synthesis of the iodovinyl derivatives 4

(See also N.A. Petasis and I.A. Zavialov, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567.)

Typical example (R<sup>1</sup> = H, X-Y = CH<sub>2</sub>CHOTMS):

A solution of alkenylboric acid 3 (12 mg, 21 μmol; E/Z 9:1) in CH<sub>3</sub>CN (150 μL) was reacted at room temperature under inert gas and exclusion of light with N-iodosuccinimide (6.0 mg, 27 μmol), and stirred for 3 hours. After evaporation, the residue was purified by preparative thin-layer chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95: 5). 9 mg (66%) of the iodovinyl derivative 4 was isolated as an E/Z isomer mixture (9:1).

Selected typical data: LC-MS (ESI-MS): 667 (M<sup>+</sup> + H); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): E-isomer: 1.82 (d, 3H, 1.1 Hz), 5.36 (d, 1H, 11 Hz), 6.43 (s, 1H), Z-isomer: 1.84 (d, 3H, 1,1 Hz), 5.54 (d, 1H, 10.5 Hz), 6.09 (s, 1H).

### Suzuki coupling of the alkenylboric acid 3

(See also A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez and A.R. de Lera, *Synthesis*, 1995, 285.)

Typical example (R<sup>1</sup> = H, X-Y = CH<sub>2</sub>CHOTMS, R<sup>2</sup> = Ph):







A solution of alkenylboric acid 3 (12 mg, 21  $\mu$ mol; *E/Z* 2:8 and thallium methanolate (2 M solution in EtOH; 12  $\mu$ L, 24  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ L) was stirred for 15 minutes at room temperature, and then a solution of phenyl iodide (4.0  $\mu$ L, 6.0 mg, 29  $\mu$ mol) and tetrakis-(triphenylphosphino)palladium (7.1 mg, 6.2  $\mu$ mol) in THF (150 mL) was dropwise added over a 30 min period, then stirred for an additional 30 minutes. After purification by preparative thin-layer chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 95:5), the phenyl-analogous epothilone 5 (10 mg, 79%, *E/Z* 2:8) was obtained as a colorless solid.

Selected typical data: LC-MS (ESI-MS): 617 ( $M^+ + H$ ); <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) E-isomer: 1.87 (d, 3H, 1.4 Hz), 5.35 (d, 1H, 10.7 Hz), 6.54 (s, 1H), Z-isomer: 1.80 (d, 3H, 1.5 Hz), 5.61 (d, 1H, 10.2 Hz), 6.41 (s, 1H).

#### Stille coupling of the iodovinyl derivatives 4

(See also K.C. Nicolau, Y. He, F. Roschinger, N.P. King, D. Vourloumis and T. Li, *Angew. Chem.* 1998, 110, (1/2), 89.)

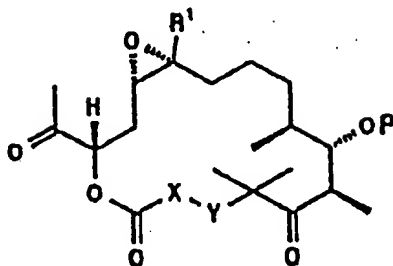






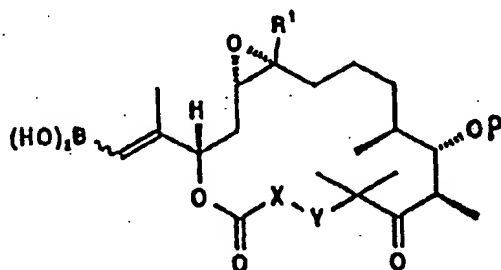
## Claims

1. Epothilone derivative of formula (2)



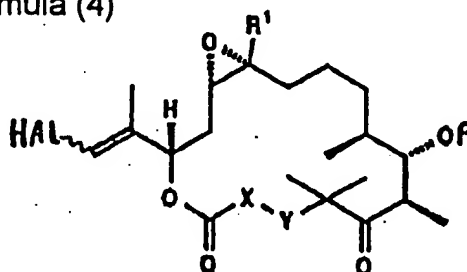
wherein  $R^1$  is an H atom or a  $C_1$ - to  $C_8$ -alkyl group, X-Y is a group of formula  $-CH_2CH-OP$  or  $-CH=CH-$ , and P is a protecting group.

2. Epothilone derivative of formula (3)



wherein the groups are defined as in Claim 1.

3. Epothilone derivative of formula (4)



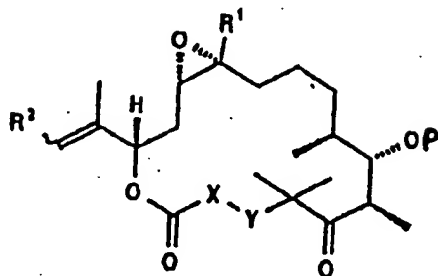
wherein the  $R^1$ , X-Y and P groups are defined as in Claim 1, and Hal is a halogen atom such as Br or J.





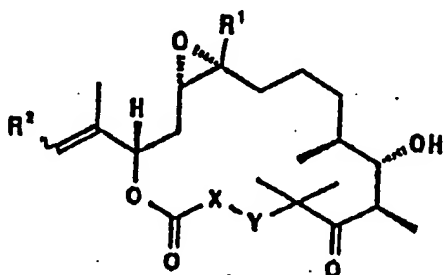


4. Epothilone derivative of formula (5)



wherein the groups  $R^1$ , X-Y and P are defined as in Claim 1, and  $R^2$  is a monocyclic aromatic entity or a vinyl group, which may be substituted by halogen atoms and/or  $OR^4$ - and/or  $NR^5R^6$ - and/or alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups in ortho and/or meta and/or para position; or a monocyclic 5- or 6-membered heteroaromatic entity which can have one or more O and/or N and/or S atoms in the ring and/or  $OR^4$ - and/or  $NR^5R^6$ - and/or alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups as substituents, wherein the  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  groups, independently of one another, are defined as  $R^1$  in Claim 1, but are independent of  $R^1$ .

5. Epothilone derivative of formula (6)



wherein the groups are defined as in Claim 4.

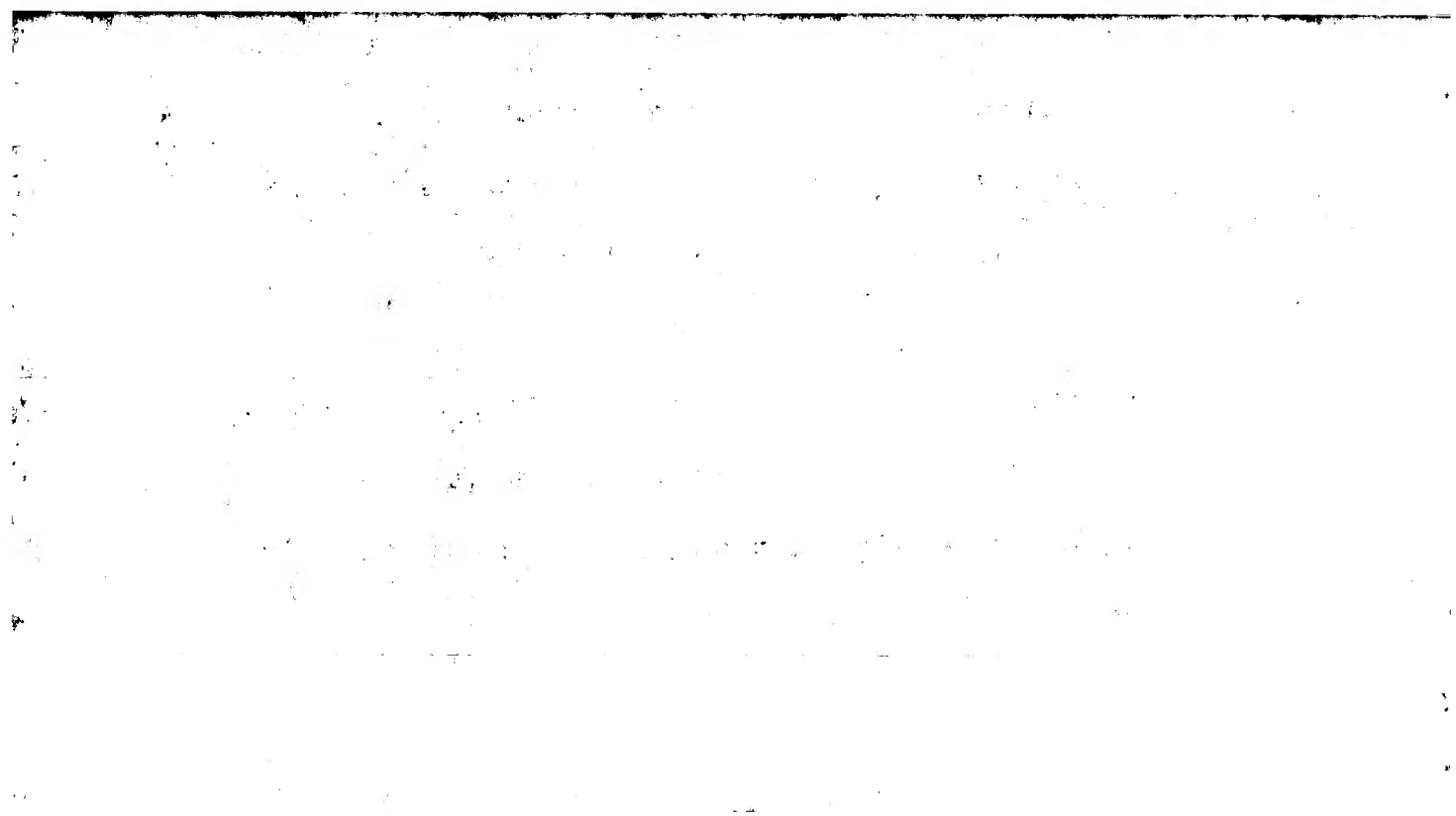
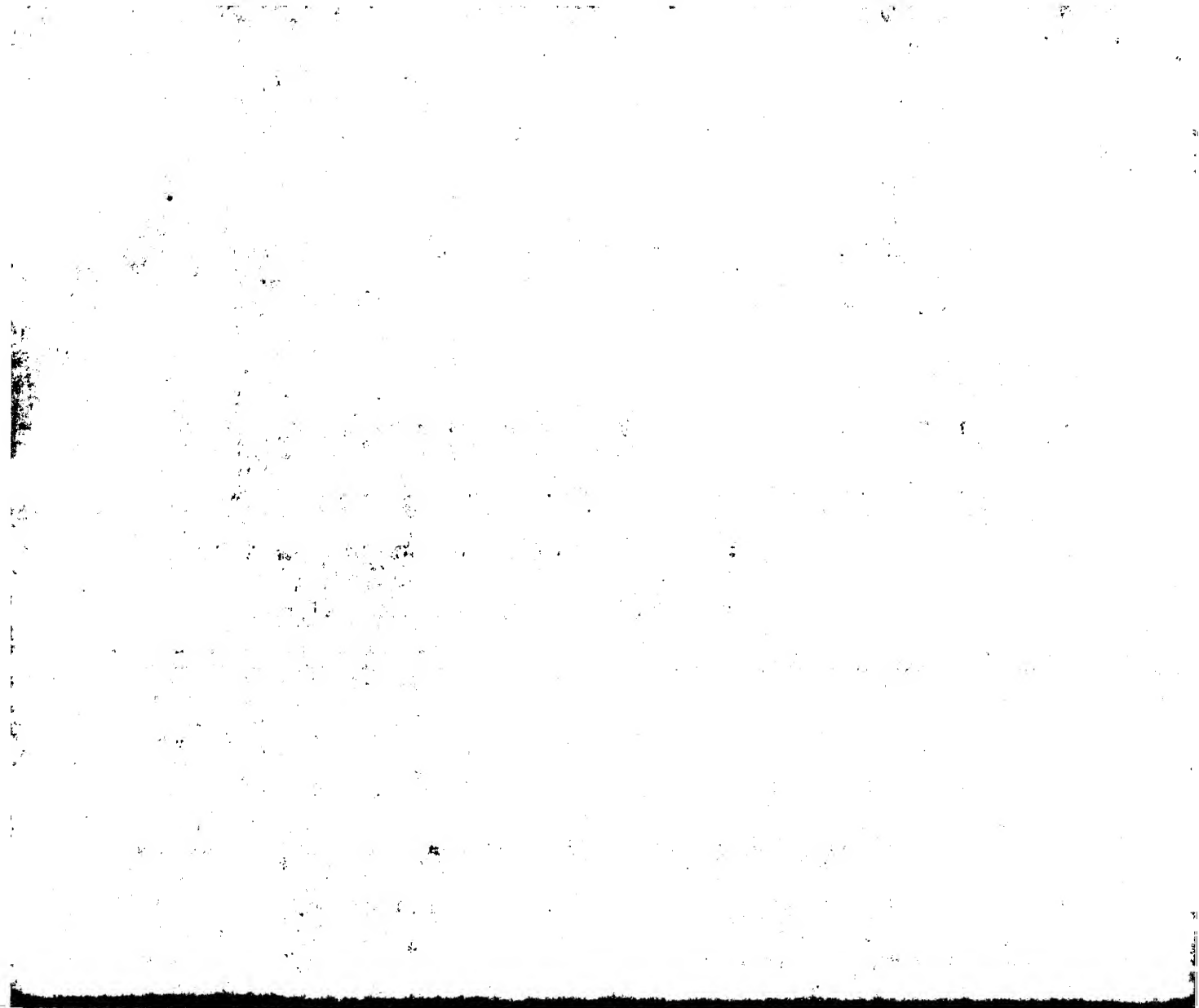






6. Epothilone derivative according to one of the preceding claims, characterized in that  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  is an H atom or a  $C_1$ - to  $C_6$ -alkyl group, preferably a  $C_1$ - to  $C_6$ -alkyl group.
7. Epothilone derivative according to one of Claims 4 to 6, characterized in that the substituents of the monocyclic aromatic or heteroaromatic entities are  $C_{1-6}$ -alkyl or  $C_{2-6}$ -alkenyl or  $C_{2-6}$ -alkinyl groups, preferably  $C_{1-4}$ -alkyl or  $C_{2-4}$ -alkenyl or  $C_{2-4}$ -alkinyl groups, and the halogen atoms are fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms.
8. Epothilone derivative according to one of Claims 4 to 7, characterized in that the aromatic entity or heteroaromatic entity has 1, 2 or 3 substituents and the heteroaromatic entity has 1, 2 or more heteroatoms, and particularly 1, 2, 3 or 4 heteroatoms.
9. Process for preparing a compound of formula (3), characterized in that a compound of formula (2) is reacted with a compound of formula  $HC[B(OR)_2]_3$ , with the groups being defined as in one of the preceding claims and R is defined as  $R^1$  but is independent of  $R^1$
10. Process for preparing a compound of formula (4), characterized in that a compound of formula (3) is reacted with N-iodosuccinimide or N-bromosuccinimide, and the groups are defined as in one of the preceding claims.







11. Process for preparing a compound of formula (5), characterized in that a compound of formula (3) is reacted by a Suzuki coupling with a compound of formula  $R^2-Z$ , where  $R^2$  is defined in one of the preceding claims and Z may be a halogen atom or a group of formula  $-OSO_2CF_3$ ,  $CH=CHI$ ,  $-CH=CHOSO_2CF_3$ .
12. Process for preparing a compound of formula (5), characterized in that a compound of formula (4) is reacted by a Stille coupling with  $R^2-SNR^3_3$ , where  $R^2$  is as defined in one of the preceding claims and  $R^3$  is a  $C_1$ - to  $C_6$ -alkyl group, preferably a  $C_{1-4}$ -alkyl group, and especially preferably a methyl, ethyl, propyl or butyl group.
13. Process for preparing a compound of formula (6), characterized in that the protecting group is removed from a compound of formula (5).
14. Process for preparing a compound of formula (6), characterized in that it comprises process steps disclosed in Claims 9, 10, 11 or 12 and 13, with the groups being defined in the preceding claims.
15. Medicinal drug containing at least one of the compounds described in Claims 1 to 8 and optionally conventional excipients, diluents and/or adjuvants.







16. Medicinal drug according to Claim 15, characterized in that it is a cytostatic agent.
17. Plant protecting agent in agriculture and/or forestry and/or gardening, which contains at least one of the compound described in Claims 1 to 8 and optionally also contains conventional excipients, diluents and/or adjuvants.



